Aus der Königl. Medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Halle.
Direktor: Professor Dr. Mohr.

Beiträge zur Frage der lipoiden Organhämolysine und ihrer Beeinflussung durch Traubenzuckerfütterung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

eingereicht von

Arno Kirsche
appr. Arzt aus Thüssdorf

Verlagsbuchhandlung von Julius Springer in Berlin
1913

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen
Fakultät der Universität Halle-Wittenberg

Dekan: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. J. Veit
Referent: Professor Dr. Mohr
Korreferent: Geheimrat Prof. Dr. A. Schmidt

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.

Unter den Substanzen, die imstande sind, rote Blutkörperchen aufzulösen, spielen die Lipoide eine besondere Rolle. Wenn auch die eigenartige Wirkungsweise dieser Stoffe im Organismus bisher nur zum Teil geklärt ist, so haben sie doch in den letzten Jahren eine außerordentliche Bedeutung für die gesamte Biochemie erlangt.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß sie die Träger einer ganzen Reihe von Lebenserscheinungen der Zelle sind und Wirkungen entfalten, die bisher zum Teil ausschließlich den Eiweißkörpern zugeschrieben wurden. Nach den Untersuchungen von Overton bildet den Abschluß der Zelle gegen die Umgebung eine aus Lipoidstoffen bestehende semipermeable Membran, deren Vorhandensein biologisch sichergestellt ist, wenn sie sich auch histologisch nicht nachweisen läßt. Diese Membran regelt den gesamten Stoffwechsel der Zelle; alle Substanzen, die in die Zelle hineingelangen oder sie verlassen, sind von ihr abhängig. Doch nicht nur in dieser Grenzschicht, auch intracellulär kommen Lipoidstoffe vor, die für die Funktionen der Zelle von ebenso vitaler Bedeutung sind, wie jene.

Auch in der Pathologie haben die Lipoidsubstanzen in letzter Zeit größeres Interesse und größere Bedeutung erlangt. Es scheint, daß sie unter mancherlei Bedingungen als Gifte im Körper auftreten können. Am bekanntesten und am meisten studiert ist ihre lytische Wirkung, die sich auf fast alle Zellen, insbesondere auf die roten Blutkörperchen erstreckt. Eine Anzahl von Forschern spricht deshalb den Lipoidstoffen eine große Bedeutung für die Erklärung mancher anämischer Zustände zu, zumal auch experimentelle Untersuchungen dafür Anhaltspunkte geliefert haben. Bekannt sind die Versuche von Faust und Tallquist[1]), die in der Leibessubstanz des Botriocephalus latus mittels Extraktion mit Alkohol und Äther einen blutkörperzerstörenden Stoff gefunden

[1]) Faust und Tallquist, Über die Ursachen der Botriocephalusanämie. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 57, Heft 5 u. 6.

haben, der seiner chemischen Konstitution nach einen Cholesterinester der Ölsäure darstellt. Es spricht vieles dafür, daß diese Substanz bei der Bandwurmanämie als hämotoxisches Prinzip eine wichtige Rolle spielt, zumal es Tallquist gelungen ist, durch Verfütterung oder Injektion von Ölsäure bei Tieren das klinische Bild der Anämie zu erzeugen. Unter diesen Umständen war es verständlich, daß auch die Befunde von lipoiden Hämolysinen in normalen und pathologisch veränderten Organen großes Interesse erregten. So fanden Berger und Tsuchyia[1]) in der Darmschleimhaut perniziös Anämischer stark hämolytisch wirkende Lipoidsubstanzen. Die Ansicht, daß die perniziöse Anämie auf ein vom Magendarmkanal aus wirkendes Gift zurückzuführen sei, könnte damit eine neue Stütze erhalten. Jedoch haben in allerletzter Zeit Ewald und Friedberger[2]) den Befund nicht bestätigen können. Bemerkenswert ist auch der Befund von ebenfalls aus Ölsäure bestehenden Hämolysinen in der Placenta von normalen und eklamptischen Frauen (Mohr und Freund[3]) Der Gedanke liegt nahe, daß gewisse anämische Zustände in der Schwangerschaft auf einen vermehrten Übergang von derartigen Giften ins Blut zurückzuführen sind. Besonders reichlich findet man die hämolytischen Substanzen bei der Autolyse von Organen und in Organen, die bei Vergiftungen und anderen klinischen Zuständen der Verfettung anheimgefallen sind (z. B. Vergiftung mit P, perniziöse Anämie). Die Organverfettungen, die eine Begleiterscheinung verschiedener Formen der Anämie sind, erscheinen so in einem anderen Lichte als bisher. Früher nahm man an, daß diese Verfettungen die Folgen mangelhafter Oxydation seien, bedingt durch den infolge der Verarmung an Hämoglobin vorhandenen Sauerstoffmangel. Von einem wirklichen Mangel an Sauerstoff und Hemmung der Oxydation kann aber in allen in Betracht kommenden Fällen nicht die Rede sein. Es muß deshalb die Verfettung eine andere Ursache haben.

In einer späteren Periode wurde dann von Rosenfeld eine andere Anschauung über die Organverfettungen begründet. Durch zahlreiche, in verschiedener Weise variierte Versuche glaubt dieser Autor den Nachweis erbracht zu haben, daß es eine Degenerationsverfettung überhaupt nicht gibt. Alles Fett, das in den Organen unter pathologischen Verhältnissen auftritt, ist aus den Fettdepots des Körpers herstammendes Infiltrationsfett. Doch hat diese Rosenfeldsche Hypothese in der letzten Zeit immer mehr an Boden verloren. Seitdem man die Wichtigkeit der in der Zelle vorhandenen Lipoidsubstanzen kennen lernte, hat auch der Begriff der fettigen Degeneration eine Wandlung erfahren. Vor nicht allzulanger Zeit verstand man hierunter eine Entstehung von Fett aus Eiweiß. Die Möglichkeit und das Vorkommen einer solchen im

---

[1]) Berger und Tsuchyia, Arch. f. klin. Med. **96**, 252, 1911.

[2]) Deutsche med. Wochenschr. **1913**, Nr. 27 u. 30.

[3]) Mohr und Freund, Zur Pathogenese der Eklampsie. Berl. klin. Wochenschr. **1908**, Nr. 40.

Organismus ist aber bisher mit Sicherheit nicht erwiesen. Daher ist Rosenfeld beizustimmen, wenn er eine Fettdegeneration in diesem Sinne als unwahrscheinlich ablehnt. Andererseits geht dieser Autor aber entschieden zu weit, wenn er meint, man könne alle überhaupt vorkommenden pathologischen Verfettungen durch Infiltration aus den Fettdepots des Körpers erklären. Daß eine Degenerationsverfettung tatsächlich vorkommt, wird neuerdings fast allgemein angenommen (F. Kraus, Aschoff usw.). Nur entsteht das dabei auftretende Fett eben nicht aus dem Eiweiß, sondern aus den Lipoiden der Zelle, die durch das einwirkende lipoidlösliche Gift in Freiheit gesetzt werden. Speziell für die Organverfettung bei der perniziösen Anämie nimmt Mohr[1]) an, daß die Verfettung nicht die Folge der Anämie, sondern möglicherweise ihre Ursache, jedenfalls ihr koordiniert sei, indem die hämolytischen Organlipoide ins Blut gelangen und dort die Erythrocyten zerstören. Auch bei anderen mit Verfettungen und anämischen Zuständen einhergehenden Krankheiten ist dieser Kausalnexus nicht a limine abzuweisen. Bemerkenswerterweise sieht man den Vorgang sogar bei der Wirkung der chemischen Blutgifte, z. B. beim Toluylendiamin. Wie Joannovicz und Pick[2]) gezeigt haben, macht dasselbe, wie auch viele andere Blutgifte, eine hochgradige Degeneration der Leber und erst sekundär auf dem Wege über die Organverfettung werden die Erscheinungen der Anämie hervorgerufen. Mohr hat nun die Ansicht vertreten, daß die Organverfettung kein einheitlicher Prozeß ist, sondern sich aus 2 Vorgängen zusammensetzt: aus der Fettmetamorphose infolge der Dekomposition der Organzellen und aus der Fettinfiltration. Nur die aus den Organzellen freiwerdenden Lipoide sind imstande, rote Blutkörperchen zu zerstören, während dem aus den Depots herstammenden Transportfett diese Fähigkeit nicht zukommt. Diese Ansicht fand eine Bestätigung durch die Versuche Maidorns[3]), der besonders die durch zwei Blutgifte — das Toluylendiamin und den Phosphor — erzeugten Leberverfettungen auf ihre hämolytische Fähigkeit in vitro untersuchte. Er kommt ebenfalls zu dem Schlusse, daß nur das „Degenerationsfett" hämolytisch wirkt, das Infiltrationsfett dagegen gar nicht oder doch nur in dem Grade, als ihm freie, ungesättigte Fettsäuren beigemengt sind.

In Fortsetzung der Maidornschen Versuche stellte ich mir die Aufgabe, auch eine Reihe anderer durch verschiedenartige Momente erzeugte Leberverfettungen von diesem Gesichtspunkte aus zu prüfen und hinsichtlich ihres biologischen

[1]) Mohr, Zur Biologie und Chemie der Organverfettung. Verhdl. d. Ges. Deutsch. Naturf. u. Ärzte 1910 und Oppenheimers Handb. d. Biochem. **4**.

[2]) Joannovicz und Pick, Beitrag zur Kenntnis der Toluylendiaminvergiftung. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **6**, 185ff.

[3]) Maidorn, Zur Chemie der Blutgiftanämien. Biochem. Zeitschr. **1912**.

Verhaltens, i. e. ihrer hämolytischen Wirksamkeit, miteinander zu vergleichen. Gleichzeitig wurden Versuche angestellt, die den Einfluß der Traubenzuckerfütterung auf die Verfettung zeigen sollten. Maßgebend war dabei der Gedanke, daß möglicherweise auf diese Weise Infiltrations- und Degenerationsfette unterschieden werden konnten. Als Paradigmata wurden Leberverfettungen gewählt, die erzielt waren:

1. durch Hungern,
2. „ Phloridzin,
3. „ acute Toluylendiaminvergiftung,
4. „ chronische „
5. „ Überhitzung,
6. „ postmortale Autolyse.

Für jeden Versuch wurden zwei möglichst gleichgroße Tiere (Kaninchen) verwendet und aus den beiden Resultaten jeweils das Mittel gezogen. Wichtig ist, daß auch die überhitzten, sowie die mit Phloridzin und Toluylendiamin behandelten Tiere während der ganzen Dauer des Experimentes ohne Nahrung blieben. Gleichzeitig wurden immer zwei Paralleltiere auf dieselbe Weise behandelt, daneben aber mit Traubenzucker gefüttert.

Als Extraktionsmethode benutzte ich die von Joannovicz und Pick im Jahre 1909 beschriebene, nach der auch Maidorn arbeitete: Kochen mit Alkohol, Extraktion mit Äther im Soxhlet, Fällung der Phosphatide und einiger anderer störender Substanzen durch Aceton, Aufnahme des zur Trockne eingeengten ätheracetonlöslichen Rückstandes in Methylalkohol. Die methylalkohollösliche Fraktion besteht aus einem Gemenge verschiedenartiger Lipoide und enthält nach den Untersuchungen von Joannovicz und Pick die Hauptmasse der hämolytisch wirksamen Fettsubstanzen. Der Methylalkohol eignet sich ganz besonders gut für diese Versuche, weil er selbst im Gegensatz zum Äthylalkohol keine oder nur geringe blutkörperchenauflösende Wirkungen entfaltet. Es ergibt sich also hieraus der große Vorteil, daß man die Extrakte in Lösung, statt — wie es bei den älteren Methoden, z. B. der Aufschwemmung in Kochsalzlösung, der Fall war — in Emulsion auf ihre hämolytische Fähigkeit prüfen kann. Ob es sich allerdings hierbei um echte Lösungen handelt, erscheint mir zweifelhaft. Einige Extrakte blieben bei der Aufnahme in wenig Methylalkohol zunächst trübe und undurchsichtig, und erst bei allmählichem Zugießen von weiteren Quantitäten Methylalkohol hellten sie sich ganz plötzlich auf. Am ausgeprägtesten zeigten dieses Verhalten diejenigen Extrakte, die, wie sich später herausstellte, sehr stark hämolytisch wirkten. Ob man hiernach zu dem Schlusse berechtigt ist, daß der Methylalkohol für freie Fettsäuren ein geringeres Lösungsvermögen als für andere Fette besitzt, kann ich nicht entscheiden.

Das hämolytische System von Maidorn änderte ich dahin ab, daß ich größere Quantitäten Blut zu den Versuchen verwendete, und zwar durchweg 1 ccm einer 5%igen Hammelblutkörperchenaufschwemmung in 0,85%iger Kochsalzlösung. Infolgedessen waren natürlich auch größere Extraktmengen zur Erzeugung kompletter Hämolyse erforderlich. Da ich aber von vornherein nur mit Methylalkohol verdünnte, ergab sich die Möglichkeit einer zu starken Konzentration desselben gegenüber der Blutkörperchenaufschwemmung und damit die Gefahr einer störenden durch den Methylalkohol hervorgerufenen Eiweißfällung. Dieses suchte ich nach Möglichkeit dadurch zu vermeiden, daß ich die Gesamtflüssigkeit durch Kochsalzlösung auf ein höheres Volumen auffüllte, und zwar in jedem Falle auf 4 ccm. Wie ich festgestellt hatte, war in dieser Konzentration 0,6 ccm Methylalkohol der gerade nicht mehr hämolytisch wirkende Grenzwert. Dieses Quantum durfte daher nicht überschritten werden, um nicht etwa durch Methylalkohol allein Hämolyse zu erzeugen. So ergab sich folgendes Schema:

Versuch Nr.	Methylalkohol-extrakt ccm	0,85%ige NaCl-Lösung	5%ige Hammelblut-körperchen-aufschwemmung
1	0,6	2,0 + 0,4	je 1 ccm
2	0,5	2,0 + 0,5	
3	0,4	2,0 + 0,6	
4	0,3	2,0 + 0,7	
5	0,2	2,0 + 0,8	
6	0,1	2,0 + 0,9	
7	—	3,0	

Nachdem hiernach die hämolytisch wirkende Extraktmenge im Groben bestimmt war, versuchte ich den Grenzwert noch genauer zwischen zwei Gliedern zu ermitteln, indem ich 10 Stufen dazwischen einschob, die untereinander eine Differenz von je 0,01 ccm aufwiesen.

Die Versuchstiere befanden sich bei Beginn in einem als normal zu bezeichnenden, einzelne — wie z. B. die zur chronischen Toluylendiaminvergiftung verwendeten — sogar in einem sehr guten Ernährungszustande. Bei der relativen Kleinheit der Kaninchenlebern im allgemeinen und bei dem stark differierenden Gewicht der verwendeten Versuchstiere und ihrer Lebern war es nicht gut angängig, gleichgroße Portionen der Organe zur Bestimmung des Lipoidgehaltes und der hämolytischen Wirkungen zu benutzen. Es wurde daher in allen Fällen die ganze Leber verarbeitet. Nachdem die absolute Menge der methylalkohollöslichen Fraktion bestimmt war, wurden die so gefundenen Werte in Prozente umgerechnet. So ergab sich die Möglichkeit eines direkten Vergleiches der einzelnen Resultate untereinander. Besonderer Wert wurde darauf gelegt, daß die Organe sofort nach dem durch Entblutung herbeigeführten Tode der Tiere verarbeitet wurden. Ein spontaner Exitus wurde nach Möglichkeit verhütet; sobald ein Tier einen mori-

bunden Eindruck machte, wurde es getötet und gleichzeitig mit ihm auch die Kontrolltiere.

Bei der folgenden Zusammenstellung ist jedesmal angegeben, ob die Leber verfettet war oder nicht. Es muß jedoch betont werden, daß sich diese Notizen nur auf den makroskopischen Befund beziehen. Es kann daher nicht wundernehmen, daß in einigen Fällen diese Angaben mit der Menge des tatsächlich extrahierten Fettes in Widerspruch stehen. Wie Rosenfeld mit Recht immer wieder betont, läßt sich der Grad der Verfettung weder durch makroskopische noch durch mikroskopische Betrachtung auch nur annähernd schätzen. Der Eindruck reichlichen Fettgehaltes wird sehr häufig dadurch hervorgerufen, daß die vorher gleichmäßig in der Zellsubstanz verteilten und daher nicht sichtbaren Fette aus irgendeinem Grunde in Tropfenform ausfallen, während umgekehrt stark fetthaltige Organe einen durchaus normalen Eindruck machen können. Einzig ausschlaggebend kann hier nur die chemische Analyse sein.

I. Normallebern.

Die Tiere befanden sich in normalem Ernährungszustande und wurden durch Nackenschlag und Entblutung getötet. Die Extrakte wurden nur auf das Gewicht des Leberbreies und nicht wie sonst auf das Doppelte desselben aufgefüllt, weil in dieser Verdünnung eine komplette Hämolyse überhaupt nicht eintrat. Etwas störend wirkte es, daß bei dieser Konzentration nicht eine klare Lösung der Lipoide, sondern eine — allerdings völlig homogene — Emulsion entstand; die Beurteilung der Hämolysen wurde dadurch etwas erschwert. Die Resultate waren folgende:

Normal I: Gewicht des Kaninchens 1003 g. Gewicht des frischen Leberbreies 26,5 g, des Ätheracetonrückstandes 0,366 g = 1,38%, des Methylalkoholrückstandes 0,275 g = 1,038% des frischen Organbreies. 1 ccm des in Methylalkohol gelösten und auf 26,5 ccm aufgefüllten Extrakts enthielt also 0,01038 g Lipoide. Die Grenze der kompletten Hämolyse lag bei 0,36 ccm, entsprechend einer Lipoidmenge von 3,74 mg.

Normal II: Gewicht des Kaninchens 1183,5 g. Gewicht des frischen Leberbreies 35,0 g, des Ätheracetonrückstandes 0,5 g = 1,43%, des Methylalkoholrückstandes 0,317 g = 0,906% des frischen Organbreies. 1 ccm der Methylalkohollösung enthielt 0,00906 g Lipoide. Komplette Hämolyse zu erzeugen vermochten noch 0,48 ccm, 4,35 mg Lipoid enthaltend.

Als Mittelwert des methylalkohollöslichen Anteils der Normallebern ergaben sich also 0,972% des Organbreies. Die niedrigste Grenze der kompletten Hämolyse lag im Mittel bei einer Lipoidmenge von 4,045 mg.

II. Autolyse.

Im Anschluß hieran seien die Versuche erwähnt, die ich an autolysierten Organen anstellte.

Ein in normalem Ernährungszustande befindliches Kaninchen von 1936 g Gewicht wurde durch Entblutung getötet, die Leber jedoch nicht sofort verarbeitet, sondern 2 Tage bei Körpertemperatur sich selbst überlassen. Das Gewicht des Organbreies betrug nach dieser Zeit genau 50,0 g. Extrahiert wurde nach der angegebenen Methode ein methylalkohollöslicher Rückstand von 1,605 g = 3,21 % des Leberbreies. Der Rückstand erwies sich so stark hämolytisch, daß noch in zehnfacher Verdünnung mit Methylalkohol 0,15 ccm komplette Hämolyse erzeugten. In 1 ccm des auf das Lebergewicht (50,0) aufgefüllten Extraktes waren 0,0321 g Lipoide enthalten, in der zehnfachen Verdünnung also 0,00321 g. Da noch 0,15 ccm in dieser Konzentration hämolysierend wirkten, lag der hämolytische Grenzwert bei einer Extraktmenge von 0,4815 mg.

Der Unterschied zwischen frisch verarbeiteter und autolysierter Leber ist also ein außerordentlich beträchtlicher, und zwar sowohl in quantitativer wie in qualitativer Beziehung. Gleiche Extraktmengen wirken nach der Autolyse fast 9 mal stärker, während die Menge der methylalkohollöslichen Lipoide an sich reichlich 3 mal so groß ist wie die von normalen Organen. Die Quelle dieser stark hämotoxischen Stoffe ist wohl auf eine Zersetzung des „Lecithins“ zurückzuführen. Ob es sich dabei einfach um eine Spaltung handelt, wobei freie Fettsäuren entstehen (Joannovicz und Pick), die hämolytische Eigenschaften haben, oder um die Bildung von „Toxolecithiden“ (Friedemann[1]) analog dem Kobralecithid von Kyes, ist nicht entschieden.

Bemerkenswert ist, daß sich unter pathologischen Bedingungen ähnliche Prozesse in nicht autolysierten Organen abspielen, z. B. bei den Phosphorlebern (Heffter), in der Placenta der Eklamptischen (Mohr und Heimann[2]).

---

[1]) Friedemann, Über die hämotoxischen Stoffe der Organe. Arch. f. Hyg. **69**, 178.

[2]) Mohr und Heimann, Zur Chemie der normalen und Eklampsie-Placenta. Biochem. Zeitschr. **46**, 5, 1912.

III. Fettleber durch Hunger.

Die Dauer der Hungerzeit betrug 5 Tage. Vor Beginn derselben waren die Tiere mehrere Tage sehr reichlich mit kohlenhydratreicher Nahrung (Kartoffeln) gefüttert worden. Die Extrakte wurden hier wie bei allen folgenden Versuchen auf das Doppelte des Lebergewichts aufgefüllt.

Hunger I: Gewicht des Kaninchens zu Beginn 1020 g. Tod am 5. Hungertage durch Entblutung. Die Leber war nur wenig verfettet. Gewicht des frischen Organbreies 25,5 g, des Ätheracetonrückstandes 0,830 g = 3,255%, des Methylalkoholrückstandes 0,522 g = 2,047%. 1 ccm der auf das doppelte Lebergewicht aufgefüllten Methylalkohollösung enthielt also 0,01024 g. Die Grenze der kompletten Hämolyse lag bei 0,24 ccm; darin waren 2,46 mg Lipoidsubstanzen enthalten.

Hunger II: Gewicht des Kaninchens zu Beginn 1136,5 g. Nach 5 Hungertagen Tod durch Entblutung. Die Leber war makroskopisch deutlich verfettet. Gewicht des frischen Organbreies 29,3 g, des Ätheracetonrückstandes 0,725 g = 2,4744%, des Methylalkoholrückstandes 0,564 g = 1,925% des Leberbreies. Die Grenze der Hämolyse lag bei 0,38 ccm der Methylalkohollösung, entsprechend einer Lipoidmenge von 3,76 mg.

Mittelwert der methylalkohollöslichen Fraktion der Hungerlebern gleich 1,986%, also reichlich doppelt so hoch wie bei den Normallebern. Als Mittelwert für die komplette Hämolyse ergab sich bei den Hungertieren 3,11 mg Extrakt.

Zwei andere Tiere, die bis zum 4. Tage gehungert hatten, wurden von da an mit Traubenzucker gefüttert und ebenfalls am 5. Tage, 24 Stunden nach Beginn der Zuckerfütterung, getötet. Die Resultate waren folgende:

Hunger + Traubenzucker I: Gewicht des Kaninchens zu Beginn 1903 g, am 4. Tage vor Beginn der Traubenzuckerfütterung 1581 g, am 5. Tage 1605,5 g. Vom 4. zum 5. Tage hatte das Tier in etwas mehr als 24 Stunden etwa 50 bis 60 g Traubenzucker gefressen. Die Leber war nicht deutlich verfettet. Gewicht des frischen Organbreies 47,2 g, des Ätheracetonrückstandes 0,775 g = 1,642%, des Methylalkoholrückstandes 0,440 g = 0,932% des Leberbreies. Niedrigste Grenze der kompletten Hämolyse bei 0,48 ccm der Methylalkohollösung gleich 2,24 mg Lipoid.

Hunger + Traubenzucker II: Gewicht des Kaninchens zu Beginn 1057 g, am 5. Tage (nach der Zuckerfütterung) 901 g. Vom 4. bis 5. Tage hatte das Tier innerhalb 24 Stunden ca. 30 g Traubenzucker gefressen. Die Leber war nicht deutlich verfettet. Gewicht des frischen Organbreies 29,0 g, des Ätheracetonrückstandes 0,538 g = 1,855%, des Methylalkoholrückstandes 0,498 g = 1,7172% des Leberbreies. Kom-

plette Hämolyse erzeugten noch 0,39 ccm der Lösung gleich 3,34 mg Extrakt.

Der Mittelwert der Methylalkoholfraktion der Hungerlebern III und IV beträgt somit 1,3246%, ist also wesentlich niedriger als bei den Hungertieren I und II, die keinen Traubenzucker bekommen hatten.

IV. Fettleber durch Phloridzin.

Der erste, der eine Verfettung durch Phloridzin beobachtete, war Rosenfeld. Er gab Hunden, die 5 Tage gehungert hatten, am 6. und 7. Tage 10 g Phloridzin auf 5 kg Körpergewicht. Tötete er die Tiere am 8. Tage, so fand sich eine beträchtliche Verfettung der Leber, die bis zu 75% der Trockensubstanz betrug. Ließ er die Tiere weiter am Leben, so heilte die Fettleber. Ferner beobachtete er ein Ausbleiben der Verfettung, wenn außer dem Phloridzin Glykogenbildner gegeben wurden. Daraus zieht er den Schluß, daß es sich um eine reine Infiltrationsverfettung handeln müsse. Bei mir gestaltete sich die Versuchsanordnung etwas anders. Das Phloridzin wurde nicht per os, sondern subcutan in Wasser verabreicht, dem zur Erhöhung der Löslichkeit eine Spur Alkohol zugesetzt war. Es wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen Phloridzin gegeben, und zwar in geringerer Menge als in den Rosenfeldschen Versuchen: auf ca. 1 kg Lebendgewicht 0,3 g. Getötet wurden die Tiere am 3. Tage, ungefähr 6 bis 8 Stunden nach der letzten Phloridzindarreichung. Die Tiere I und II blieben während der Dauer des Versuchs ohne Nahrung.

Phloridzin I: Gewicht des Kaninchens zu Beginn 1326,5 g. Phloridzin wurde gegeben am 1. bis 3. Tage je 0,4 g. Gewicht am Ende des 3. Tages 957 g. Die Leber war makroskopisch nur wenig verfettet. Gewicht des frischen Organbreies 29,0 g, des Ätheracetonrückstandes 0,562 g = 1,938%, des Methylalkoholrückstandes 0,519 g = 1,79% des Leberbreies. Die Grenze der kompletten Hämolyse lag bei 0,25 ccm der Methylalkohollösung gleich 2,24 mg Extrakt.

Phloridzin II: Gewicht des Kaninchens zu Beginn 2344,5 g. Phloridzin am 1. bis 3. Tage je 0,7 g. Gewicht am Ende des 3. Tages 1828,5 g. Die Leber war makroskopisch nicht verfettet. Gewicht des frischen Organbreies 43,2 g, des Ätheracetonrückstandes 0,972 g = 2,25%, des Methylalkoholrückstandes 0,890 g = 2,06%. Niedrigste Grenze der kompletten Hämolyse bei 0,19 ccm der Methylalkohollösung, entsprechend einer Lipoidmenge von 1,95 mg.

Der Mittelwert der Methylalkoholfraktion der Phloridzinlebern I und II betrug also 1,925%. Die Verfettung durch 3 tägige Phloridzinverabreichung ist annähernd die gleiche wie durch 5 tägiges Hungern. Die hämolytische Wirksamkeit ist jedoch hier stärker als bei den Lebern der Hungertiere. 2,095 mg Extrakt im Mittel sind bei den Phloridzintieren schon imstande, 1 ccm einer 5%igen Hammelblutkörperchenaufschwemmung vollständig zu lösen, während dies bei den Hungertieren erst 3,11 mg vermögen.

Zwei in derselben Weise mit Phloridzin behandelte Tiere wurden mit Traubenzucker gefüttert, und zwar begann die Fütterung ca. 30 Stunden vor der Tötung. Die Resultate waren folgende:

Phloridzin + Traubenzucker I: Gewicht des Kaninchens bei Beginn 1164 g. Am 1. bis 3. Tage wurden je 0,35 g Phloridzin gegeben. Gewicht am Ende des 3. Tages 893 g. Die Leber war deutlich verfettet, enthielt sehr viel Coccidien, deren vollständige Entfernung nicht möglich war. Gewicht des frischen Organbreies 33,2 g, des Ätheracetonrückstandes 0,744 g = 2,24%, des Methylalkoholrückstandes 0,562 g = 1,693%. Die Grenze der kompletten Hämolyse bei 0,26 ccm der Methylalkohollösung gleich 2,20 mg Extrakt.

Phloridzin + Traubenzucker II: Gewicht des Kaninchens bei Beginn 2518 g. Phloridzin wurde am 1. bis 3. Tage je 0,76 g gegeben. Gewicht am Ende des 3. Tages 2125 g. Die Leber war deutlich in toto verfettet. Gewicht des frischen Organbreies 45,0 g, des Ätheracetonrückstandes 0,819 g = 1,82%, des Methylalkoholrückstandes 0,716 g = 1,591%. Der Grenzwert der kompletten Hämolyse betrug 0,17 ccm Methylalkohollösung, entsprechend einer Lipoidmenge von 1,35 mg.

Der Mittelwert für die Methylalkoholfraktion der Phloridzinlebern III und IV betrug 1,642% des frischen Organbreies. Der Einfluß des Traubenzuckers ist hier also geringer als bei den Hungertieren.

V. Fettleber durch akute Toluylendiaminvergiftung.

Auch das Toluylendiamin wurde nicht per os, sondern subcutan in Wasser gelöst verabreicht. Die Dauer der Vergiftung betrug in allen 4 Fällen etwas weniger als 3 Tage. Gegeben wurde das Gift am 1. und 2. Tage. 18 bis 20 Stunden nach der letzten Injektion starb das eine Tier; wenige Minuten nach dem Exitus wurde die Leber entnommen und verarbeitet. Gleichzeitig wurden auch die drei übrigen Kaninchen getötet

und ihre Lebern in derselben Weise behandelt. Ein deutlicher Ikterus trat in keinem Falle auf.

Toluylen akut I: Das Gewicht des Kaninchens betrug zu Anfang 1291 g. Toluylendiamin wurde am 1. und 2. Tage subcutan gegeben, und zwar je 0,4 g. Getötet wurde das Tier am 3. Tage. Die Leber war deutlich in toto verfettet, enthielt sehr viel Coccidien, deren Entfernung nur unvollständig möglich war. Gewicht des frischen Organbreies 42,5 g, des Methylalkoholrückstandes 1,058 g = 2,49% der Leber. Komplette Hämolyse zu erzeugen vermochten noch 0,09 ccm der Methylalkohollösung, entsprechend einer Extraktmenge von 1,12 mg.

Toluylen akut II: Das Tier, dessen Gewicht anfangs 1231,5 g betrug, erhielt ebenfalls am 1. und 2. Tage je 0,4 g subcutan. Getötet wurde es am 3. Tage. Die Verfettung der Leber war makroskopisch nur gering. Der frische Organbrei wog 40,0 g, der Methylalkoholrückstand 0,901 g = 2,25%. Von der methylalkoholischen Lösung genügten 0,12 ccm zur Erzeugung kompletter Hämolyse, entsprechend einer Extraktmenge von 1,35 mg.

Der Mittelwert der methylalkohollöslichen Lipoide bei diesen beiden Lebern betrug somit 2,37%. Als Durchschnitt für die hämolytisch wirkenden Extraktmengen ergibt sich 1,24 mg. Der Grenzwert der Hämolyse ist hier also ein bedeutend höherer als bei den Phloridzin- und Hungertieren. So besteht einmal ein quantitativer Unterschied zwischen den Hunger- und Phloridzinlebern einerseits und den Toluylenlebern andererseits; in den letzteren sind mehr methylalkohollösliche Lipoide enthalten als in den ersteren. Außerdem verhalten sich aber die Extrakte auch qualitativ verschieden. Bei den Toluylenlebern sind weit kleinere Quantitäten imstande, Hämolyse zu erzeugen. Gleiche Extraktmengen enthalten also ganz verschiedene Mengen hämolytischer Substanzen.

Toluylen akut + Traubenzucker I: Das 2106 g schwere Kaninchen bekam am 1. und 2. Tage je 0,65 g Toluylen subcutan. Es starb am 3. Tage, ca. 20 Stunden nach der 2. Injektion. Traubenzucker hatte das Tier ungefähr in folgenden Quantitäten gefressen: 1. Tag: 25 bis 30 g; 2. Tag: etwa 60 g; 3. Tag: 40 g. Makroskopisch bestand eine deutliche, wenn auch nicht sehr starke Leberverfettung. Der frische Organbrei wog 57,0 g; er ergab einen Methylalkoholrückstand von 1,238 g = 2,172% des Lebergewichtes. 0,1 ccm der auf 114 ccm aufgefüllten Methylalkohollösung wirkten noch komplett hämolysierend, entsprechend einer Extraktmenge von 1,09 mg.

Toluylen akut + Traubenzucker II: Gewicht des Kaninchens zu Beginn 1249,5 g. Injiziert wurden am 1. und 2. Tage je 0,4 g Toluylen. Am 3. Tage wurde das Tier in moribundem Zustande getötet.

Die Mengen des gefressenen Traubenzuckers waren: 1. Tag: 25 g; 2. Tag: ca. 30 g; 3. Tag: ca. 30 g. Die Leber war makroskopisch nur wenig verfettet. Der frische Leberbrei wog 40 g; der Methylalkoholrückstand 0,998 g = 2,485 %. Von der auf das Doppelte des Lebergewichts (80,0 g) aufgefüllten Methylalkohollösung waren noch 0,13 g imstande, komplette Hämolyse zu machen. Hierin waren 1,62 mg Extrakt enthalten.

Die in Methylalkohol löslichen Lipoide der beiden Lebern machten im Mittel 2,33 % des Lebergewichts aus. Man sieht, daß bei den Traubenzuckertieren die Verfettung fast genau so beträchtlich ist wie bei den zuckerfrei behandelten, ein Verhalten, das von dem der Phloridzin- und Hungertiere abweicht. Auch auf die hämolytische Wirkung hat die Traubenzuckerfütterung keinen nennenswerten Einfluß ausgeübt. Einem Durchschnittswert von 1,24 mg bei den Tieren I und II entspricht ein solcher von 1,35 mg bei den Tieren III und IV.

VI. Fettleber durch chronische resp. subakute Toluylendiaminvergiftung.

Die Dauer der Vergiftung betrug 14 Tage (vom 10. IX. bis 23. IX.). Gegeben wurde das Toluylend. bei allen 4 Tieren in folgender Weise: am 10., 12., 13., 14. IX. 1912 je 0,13 g; am 17., 19., 21., 23. IX je 0,2 g. Nr. I und II blieben auch hier während der ganzen Zeit ohne Nahrung.

Toluylend. chronisch I: Gewicht des Kaninchens zu Beginn 2957,3 g; nach 6 Tagen 2305 g, nach 14 Tagen 1794 g. Am 9. Tage trat ein ganz leichter Ikterus der Konjunktiven auf, der in gleicher Intensität, ohne sich zu verstärken, bis zum Schlusse bestehen blieb. Am 14. Tage, 10 Stunden nach der Tol.-Injektion, wurde das Tier, das an den letzten 2 Tagen einen sehr dekrepiden Eindruck machte, getötet. Die Leber war beträchtlich verfettet. Das Gewicht des frischen Organbreies betrug 37,5 g. Gewicht des Ätheracetonrückstandes 0,773 g = 2,06 %; des Methylalkoholrückstandes 0,599 g = 1,5973 %. Die niedrigste Grenze der kompletten Hämolyse lag bei 0,28 ccm der methylalkoholischen Lösung gleich 2,24 mg Extrakt.

Toluylend. chronisch II: Gewicht des Kaninchens zu Beginn 2490 g, nach 6 Tagen 1998 g, nach 14 Tagen 1595 g. Ein deutlicher Ikterus war nicht zu konstatieren. Am 14. Tage, unmittelbar nach der letzten Tol.-Injektion, ging das Tier plötzlich zugrunde. Die Leber, die keine deutliche Verfettung aufwies, wurde sofort verarbeitet. Der frische Organbrei wog 38,0 g, der Ätheracetonrückstand 0,732 g = 1,925 %, der Methylalkoholrückstand 0,636 g = 1,6737 %. Komplette Hämolyse machten noch 0,23 ccm, was einer Extraktmenge von 1,93 mg entsprechen würde.

Der Prozentgehalt der Lebern dieser beiden Tiere an methylalkohollöslichen Lipoiden betrug also im Mittel 1,6355;

während die Grenze der kompletten Hämolyse im Mittel bei 2,085 mg lag.

Die Traubenzuckerfütterung der in gleicher Weise mit Toluylendiamin behandelten Tiere III und IV begann am 2. Tage und wurde bis zum Schlusse fortgesetzt. Beide Tiere fraßen schätzungsweise ca. 50 g Traubenzucker pro die.

Toluylend. chronisch mit Traubenzucker I: Gewicht des Kaninchens zu Beginn 2520 g, nach 6 Tagen 2272 g, nach 14 Tagen 2063 g. Erst kurze Zeit vor dem Exitus trat ein leichter Ikterus auf. Das Tier war an den letzten beiden Tagen vollkommen indolent und nahm während dieser Zeit nur sehr wenig Traubenzucker. Am 14. Tage, 10 bis 12 Stunden nach der letzten Injektion, wurde es getötet. Die Leberschnittfläche zeigte geringen Fettglanz. Das Gewicht des frischen Organbreies betrug 40,0 g. Der Ätheracetonrückstand wog 0,612 g = 1,53 %. Der Methylalkoholrückstand wog 0,508 g = 1,27 %. 0,19 ccm der methylalkoholischen Lösung wirkten noch komplett hämolysierend, 1,21 mg Extrakt enthaltend.

Toluylend. chronisch mit Traubenzucker II: Gewicht des Kaninchens zu Beginn 2880 g; nach 6 Tagen 2583 g, nach 14 Tagen 2424 g. Ein deutlicher Ikterus trat hier nicht auf. Die Leber war nicht deutlich verfettet. Der frische Organbrei wog 66,0 g, der Ätheracetonrückstand 0,898 g = 1,36 %, der Methylalkoholrückstand 0,640 g = 0,97 %. Komplett hämolysierend wirkten noch 0,32 ccm der Methylalkohollösung, entsprechend einer Lipoidmenge von 1,55 mg.

Das Gewicht des Methylalkoholrückstandes betrug also bei diesen Tieren im Mittel 1,12 % des Leberbreies, während der Mittelwert der hämolytisch wirkenden Extraktmengen bei 1,38 mg lag. Der Einfluß der Traubenzuckerfütterung ist also hier im Gegensatz zur akuten Vergiftung ziemlich bedeutend. Die Lebern der Zuckertiere erreichen annähernd den Zustand der Normallebern. Dieses Ergebnis ist um so bemerkenswerter, als die Fütterung mit Traubenzucker bei weitem nicht ausreichte, die Tiere auf ihrem ursprünglichen Gewichte zu erhalten. Im übrigen bestätigen sich die Befunde, die Joannovicz und Pick sowie Maidorn bei der chronischen Tol.-Vergiftung erheben konnten. Die Menge der methylalkohollöslichen Lipoide ist bei der chronischen Vergiftung wesentlich kleiner als bei der akuten.

VII. Fettleber durch Überhitzung.

Daß man durch länger dauernde Einwirkung erhöhter Temperaturen auf den Organismus eine Verfettung besonders der Leber sowie auch anderer parenchymatöser Organe zu er-

zeugen vermöge, beobachtete zuerst Litten[1]) an Meerschweinchen. Man hat auch diese vielfach bestätigte Form der Verfettung als Infiltration (Rosenfeld) aufgefaßt, zumal Naunyn bei mit Grünfutter ernährten Kaninchen, die er der Einwirkung erhöhter Temperaturen aussetzte, keine Leberverfettung beobachtete.

Ich setzte 2 Kaninchen in der Weise einer Überhitzung aus, daß ich sie in einem elektrischen Lichtkasten an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 12 bis 14 Stunden bei einer Temperatur beließ, die ich konstant auf etwa 40° zu halten suchte. Dies gelang auch bis zu einem gewissen Grade, nur einige Male stieg das Thermometer auf kurze Zeit um wenige Grade höher. Das erste der beiden Tiere blieb ohne Nahrung, während das andere von vornherein mit Traubenzucker gefüttert wurde. Das Resultat war folgendes:

Überhitzung I: Das Tier wog zu Beginn 1915,5 g; es wurde 3 Tage in der angegebenen Weise — mit Unterbrechung während der Nacht — überhitzt und blieb während dieser Zeit ohne Futter. Sein Gewicht sank dadurch auf 1460 g. Tod durch Entblutung am Ende des 3. Tages. Die Leber war deutlich verfettet. Der frische Organbrei wog 60,0 g, während der Methylalkoholrückstand ein Gewicht von 1,038 g = 1,73% hatte. Von dem auf 120 ccm aufgefüllten Extrakte wirkten noch 0,3 ccm komplett hämolysierend, entsprechend einer Lipoidmenge von 2,595 mg.

Überhitzung II: Anfangsgewicht des Tieres 1456 g. Überhitzung in derselben Weise wie bei I. Während der 3 Tage Fütterung mit Traubenzucker, von dem pro die etwa 30 g gefressen wurden. Gewicht des Tieres am Ende des 3. Tages 1174 g. Deutliche Verfettung der Leber. Der frische Organbrei wog 37,0 g, der Methylalkoholrückstand 0,614 g = 1,66% des frischen Organes. Von der auf das Doppelte des Lebergewichtes (74,0 g) aufgefüllten Methylalkohollösung wirkten noch 0,28 ccm komplett hämolysierend gleich 2,324 mg Extrakt.

Der Extrakt aus den Lebern der Traubenzuckertiere weist also stärkere hämolytische Eigenschaften auf als der von den hungernden Tieren gewonnene. Wie man sieht, kann ich die Resultate Naunyns nicht bestätigen; der Einfluß der Traubenzuckerfütterung auf die Extraktmenge ist so minimal, daß er kaum ins Gewicht fällt. Allerdings ist zuzugeben, daß die Zahl der Versuche für allgemeine Schlüsse zu gering ist.

Zur besseren Übersicht will ich die gefundenen Resultate noch einmal in einer Tabelle zusammenstellen.

[1]) Litten, Über die Einwirkung erhöhter Temperaturen auf den Organismus. Arch. f. pathol. Anat. 70, 10.

Tabelle.

	Leber-gewicht g	Äther-Aceton-Rückstand g	%	Methylalkohol-rückstand g	%	%	Hämolytisch wirkende Extrakt-mengen mg	
Normal I	26,5	0,366	= 1,38	0,275	= 1,038	0,972	3,74	4,045
„ II	35,0	0,500	= 1,43	0,317	= 0,906		4,35	
Hunger I	25,5	0,830	= 3,255	0,522	= 2,047	1,986	2,46	3,11
„ II	29,3	0,725	= 2,4744	0,564	= 1,925		3,76	
„ + Tr.-Z. I	47,2	0,775	= 1,642	0,440	= 0,932	1,3246	2,24	2,79
„ + „ II	29,0	0,538	= 1,855	0,498	= 1,7172		3,34	
Phloridzin I	29,0	0,562	= 1,938	0,519	= 1,79	1,925	2,24	2,095
„ II	43,2	0,972	= 2,25	0,890	= 2,06		1,95	
„ + Tr.-Z. I	33,2	0,744	= 2,24	0,562	= 1,693	1,642	2,20	1,78
„ + „ II	45,0	0,819	= 1,82	0,716	= 1,591		1,35	
Toluyl. akut I	42,5			1,058	= 2,49	2,37	1,12	1,24
„ „ II	40,0			0,901	= 2,25		1,35	
„ „ + Tr.-Z. I	57,0			1,238	= 2,172	2,33	1,09	1,355
„ „ + „ II	40,0			0,998	= 2,485		1,62	
Toluyl. chron. I	37,5	0,773	= 2,06	0,599	= 1,5973	1,636	2,24	2,085
„ „ II	38,0	0,732	= 1,925	0,636	= 1,6737		1,93	
„ „ + Tr.-Z. I	40,0	0,612	= 1,53	0,508	= 1,27	1,12	1,21	1,38
„ „ + „ II	66,0	0,898	= 1,36	0,640	= 0,97		1,55	
Überhitzung	60,0			1,038	= 1,73		2,595	
„ + Tr.-Z.	37,0			0,614	= 1,66		2,324	
Autolyse	50,0			1,605	= 3,21		0,4815	

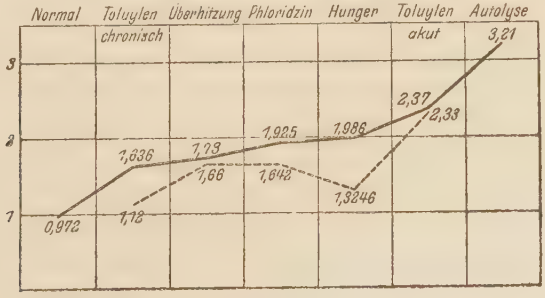

Fig. 1. Lipoidgehalt in %.
——— Tiere ohne Traubenzucker.
Tiere mit Traubenzucker.

Wie aus der Kurve I hervorgeht, zeigt den größten Gehalt an methylalkohollöslichen Lipoiden die autolysierte Leber, die anderen Verfettungen bleiben zum Teil beträchtlich hinter ihr zurück.

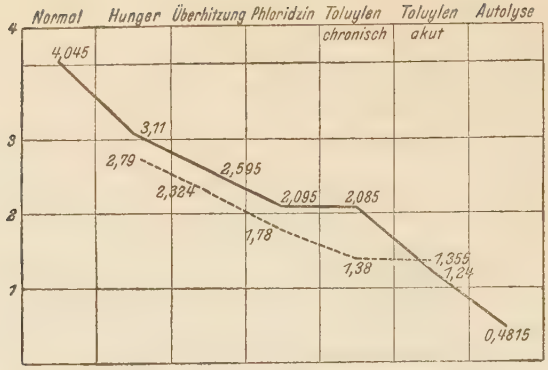

Fig. 2. Graphische Darstellung der Lipoidmengen (in Milligramm), die imstande sind, 1 ccm einer 5 %igen Hammelblutkörperchenaufschwemmung zu lösen.

Was die Wirkung der Traubenzuckerfütterung betrifft, so ist in allen Fällen ein Einfluß auf den Lipoidgehalt der Leber zu konstatieren; allerdings ist er bei der Überhitzung und bei der akuten Toluylendiaminvergiftung so minimal, daß er innerhalb der Fehlergrenze liegt. Dagegen zeigen die Organe der Traubenzuckertiere bei der Phloridzin- nnd der chronischen Toluylendiaminvergiftung sowie im Hungerzustande eine ziemlich beträchtliche Verminderung des Fettgehaltes gegenüber den zuckerfrei behandelten Tieren. Die Theorie Rosenfelds erfährt hierdurch insofern eine Bestätigung, als durch Kohlenhydratzufuhr die Organverfettung tatsächlich bis zu einem gewissen Grade verhindert bzw. die schon vorhandene wieder rückgängig gemacht wurde. Im Gegensatz hierzu ist die hämolytische Kraft der Extrakte durch den Traubenzucker nicht vermindert worden, im Gegenteil, fast durchweg ist ein stärkerer hämolytischer Effekt bei den Organen der Zuckertiere festzustellen; einzig davon ausgenommen ist die akute Toluylendiaminvergiftung, bei der die Kohlenhydratfütterung weder quantitativ noch qualitativ einen Einfluß auf die Lipoidsubstanzen ausübte.

Die einfachste Deutung dieser Resultate scheint mir folgende zu sein: Das Fett der Extrakte besteht aus zwei Komponenten, von denen die eine hämolytische Fähigkeiten besitzt, die andere dagegen nicht. Die Wirkung des Traubenzuckers erstreckt sich nur auf die letztere, die dadurch zurückgedrängt

wird. Infolgedessen kommt die erstere mehr zur Geltung, da sie nun in stärkerer Konzentration in den Extrakten enthalten ist. Der nicht hämolytisch wirkende Anteil dürfte dem Neutralfett entsprechen, das infolge des durch die Ernährungsstörung bedingten Fetttransportes aus den Depots einwandert, während die hämotoxische Komponente wahrscheinlich aus den Lipoiden der Organzellen entsteht.

Ein Einwand ließe sich allerdings gegen diese Beweisführung erheben, nämlich der, daß der Einfluß des Traubenzuckers auf das Gesamtfett nicht untersucht, sondern immer nur ein Teil desselben, die Methylalkoholfraktion, berücksichtigt worden ist. Immerhin lehrt ein Blick auf die Tabelle, daß auch der Ätheracetonrückstand, bei dem vom Gesamtfett nur die Phosphatide fehlen, bei den Traubenzuckertieren überall geringer ist als bei den zuckerfrei behandelten Tieren.

In den Rahmen der Mohrschen Hypothese würden die eben erörterten Anschauungen jedenfalls gut passen. Man sieht, daß die Organverfettung kein einheitlicher Prozeß ist, sondern sich aus zwei Vorgängen zusammensetzt: aus der Fettinfiltration, die infolge der Ernährungsstörung einsetzt, und aus der Fettdegeneration infolge der Einwirkung des lipoidlöslichen Giftes auf die Lipoide der Zellmembran und des Protoplasmas. Hämolytische Fähigkeit kommt nur den aus den Organzellen freiwerdenden Lipoidstoffen zu, während das infiltrierte Fett nicht oder doch nur in geringem Maße blutkörperzerstörend wirkt. Je mehr die Degenerationszustände hervortreten, um so stärker ist die hämolytische Wirkung. Bemerkenswert ist, daß auch im einfachen Hungerzustande ohne Giftzufuhr sich hämolytische Stoffe bilden. Während bei den Normaltieren 4,05 mg Extrakt nötig waren, um 1 ccm der Blutkörperchenaufschwemmung vollständig zu lösen, hatten bei den Hungertieren schon 3,11 mg dieselbe Wirkung. Es ist ja auch ohne weiteres einleuchtend, daß bei einer derartig eingreifenden Prozedur, wie sie eine vollständige Entziehung der Nahrung bedeutet, die Organzellen eine Alteration erfahren, die allerdings in unserem Falle nicht sehr bedeutend ist. Auf diese Weise würde sich der stärkere hämolytische Effekt gegenüber den Normaltieren erklären. Durch die nachträgliche Zuführung von Traubenzucker geht die Infiltrationsverfettung zurück, während das „Degenerationsfett“

nun prozentualiter in den Extrakten überwiegt. Daher die stärkere Hämolyse. Allerdings könnte diese Erklärung gerade bei den Hungertieren gewissen Schwierigkeiten begegnen, da mit der Zuführung der Kohlenhydrate auch der Grund für eine Degeneration wegfällt. Möglicherweise liegen hier die Verhältnisse so, daß durch die Zuckerfütterung zunächst nur die Infiltration aufhört bzw. eingeschränkt wird, während die bereits vorhandenen Degenerationszustände der Zellen längere Zeit zu ihrer Regeneration bedürfen. Dabei muß man die Frage aufwerfen, ob nicht durch den Zerfall der Zellen im Hungerzustande Stoffe entstehen, die ihrerseits wieder toxische Wirkungen im Organismus entfalten. Dasselbe gilt auch von den überhitzten Tieren: auch hier liegt die Möglichkeit vor, daß durch die Zellschädigung Produkte sich bilden, von denen wiederum eine Giftwirkung ausgeht. Eine sichere Entscheidung in dieser Frage, deren Lösung für die Lehre vom Fieberstoffwechsel von sehr großer Bedeutung sein würde, können die angestellten Versuche natürlich nicht bieten.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist bei den Phloridzintieren der Einfluß des Traubenzuckers etwas geringer als bei den Hungertieren. Dieses Resultat ist mit den Angaben Rosenfelds, der durch Glykogenbildner die Verfettung vollständig verhinderte, nicht ganz in Einklang zu bringen. Ließe sich dieser Gegensatz allenfalls daraus erklären, daß Rosenfeld vom ersten Tage an zugleich mit dem Phloridzin Zucker verabreichte, während dies bei meinen Versuchen erst während der letzten 30 Stunden geschah, so spricht doch das biologische Verhalten dieser Lipoide gegen die Behauptung Rosenfelds, daß es sich bei der Phloridzinverfettung ausschließlich um Infiltration aus den Fettdepots handelt. Denn der hämolytische Wert ist hier, wie bereits erörtert, gegenüber den Hungertieren wieder gestiegen. Auch die stärkere Hämolyse der Traubenzuckertiere spricht dafür, daß Degenerationen mit im Spiele sind. Durch die Zuckerfütterung wird eben die Infiltrationsverfettung geringer, während das Degenerationsfett in den Extrakten relativ überwiegt. Rosenfeld erwähnt als Stütze für seine Theorie Versuche an Hammelfetthunden; d. h. an Hunden, deren Depots erst durch längeren Hunger fettfrei gemacht und dann mit Hammelfett durch Verfütterung desselben

angefüllt waren. Gab er diesen Tieren Phloridzin, so beobachtete er, daß das aus der Leber extrahierte Fett bis zu 50% aus Hammelfett bestand. Aus diesem Resultat läßt sich nur ersehen, daß das Leberfett zur Hälfte aus Infiltrationsfett besteht. Über die Herkunft und die Art der anderen 50% läßt sich nichts aussagen. Die Schlußfolgerung Rosenfelds, daß man aus diesem Versuche auf eine reine Fettinfiltration schließen könne, scheint mir nicht zwingend. Dieses Ergebnis bildet also auch keinen Gegenbeweis gegen die oben näher erörterte Ansicht, daß die Fettleber bei Phloridzinvergiftung zum Teil auf Infiltration beruht, zum Teil aber auch Degenerationsvorgängen ihre Entstehung verdankt.

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei der akuten Toluylendiaminvergiftung. Da der Traubenzucker hier ohne Wirkung ist, würde man im Sinne der obigen Ausführungen eine „Degenerationsverfettung" anzunehmen haben, die durch Glykogenbildner eben nicht beeinflußt wird. Allerdings ist dieser Schluß nicht ohne weiteres zwingend, man könnte beispielsweise annehmen, daß das Toluylendiamin eine Glykogenbildung aus der Nahrung unmöglich macht und aus diesem Grunde die Leberzellen gezwungen werden, zur Erhaltung ihrer Spannkraft Fett in größeren Mengen aus den Depots heranzuziehen. Infolgedessen würde man dann trotz der Traubenzuckerfütterung eine ebenso beträchtliche Verfettung finden wie bei den hungernden Tieren. Diese Anschauung wird von Rosenfeld in bezug auf die Phosphorvergiftung vertreten, bei der ebenfalls die Zuckerfütterung ohne Wirkung ist. Rosenfeld erklärt das aus der Annahme, daß die Leber durch Phosphorvergiftung eine Schädigung ihrer Funktion erfährt; sie soll die Fähigkeit, Glykogen aus der Nahrung zu bilden und in ihren Zellen aufzuspeichern, verlieren.

Diese Erklärung ist aber nicht ausreichend für unser Resultat bei der Toluylendiaminvergiftung. Denn wir haben annähernd den gleichen Befund bei der Toluylendiamin- und der autolysierten Leber, d. h. eine beträchtliche Vermehrung hämotoxischer Lipoidsubstanzen. Bei der Autolyse handelt es sich aber nicht um ein von außen hinzugekommenes Fett, also um Infiltrationsverfettung, sondern um „Degeneration". Daraus ist der Schluß berechtigt, daß auch die Toluylendiaminverfettung

degenerativer Natur ist. Ob das Fehlen einer Traubenzuckerwirkung mehr für die Rosenfeldsche Annahme einer funktionellen Leberschädigung spricht oder für die eben erörterte Anschauung, daß es sich hierbei um Degenerationszustände handelt, die durch Kohlenhydrate nicht beeinflußt werden, lasse ich dahingestellt. Die letztere Annahme scheint mir jedenfalls die größere Wahrscheinlichkeit für sich zu haben.

Zusammenfassung.

Fassen wir die Resultate dieser Untersuchungen zusammen, so ergibt sich folgendes:

1. Die Organverfettungen setzen sich aus zwei Komponenten zusammen: aus der Fettdegeneration, die infolge der Dekomposition der Organzellen entsteht, und der Fettinfiltration aus den Fettdepots.

2. Hämolytische Stoffe entstehen nur bei der Fettdegeneration. Das aus den Depots infiltrierte Fett ist ohne Einfluß auf die hämolytische Fähigkeit der Extrakte.

3. Am stärksten hämolytisch wirkt der Extrakt der autolysierten Organe. Bei der Fettdegeneration spielen sich ähnliche Prozesse wie bei der Autolyse ab. Je mehr Degenerationsfett die Extrakte enthalten, um so mehr nähern sie sich in ihrem biologischen Verhalten dem autolysierten Organ.

4. Durch die Traubenzuckerfütterung wird nur die Infiltration eingeschränkt. Diejenige Komponente der Verfettung, die degenerativen Prozessen ihre Entstehung verdankt, wird durch Kohlenhydratfütterung nicht beeinflußt. Infolgedessen steigt bei den Traubenzuckertieren der hämolytische Grenzwert: Die Infiltration nimmt hier ab, wodurch das Degenerationsfett mehr zur Geltung kommt, da es nun prozentualiter überwiegt.

Lebenslauf.

Ich, Arno Kirsche, Sohn des Rentners Richard Kirsche in Naumburg a. S., wurde geboren am 8. Februar 1889 zu Thüßdorf (Kreis Eckartsberga). Der Staatsangehörigkeit nach bin ich Preuße. Meine Schulbildung genoß ich auf dem Domgymnasium in Naumburg a. S. An dieser Anstalt bestand ich am 14. Februar 1907 das Abiturientenexamen. Danach widmete ich mich dem Studium der Medizin, und zwar zunächst je 1 Semester in Jena und Berlin, dann 4 Semester in Halle, wo ich am 7. August 1909 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im Sommersemester 1910 studierte ich in Freiburg i. B., dann wieder 3 Semester in Halle. Hier bestand ich am 13. Juni 1912 die ärztliche Prüfung. Während des praktischen Jahres war ich 7 Monate an der medizinischen Universitäts-Poliklinik und 5 Monate an der Heilanstalt Weidenplan in Halle a. S. tätig. Die Approbation erhielt ich am 21. Juni 1913. Das Kolloquium fand am 28. Juli 1913 statt.

Meine Lehrer waren folgende Herren Dozenten:

1. In Jena: v. Bardeleben, Eggeling, Eucken, Haeckel, Knorr, Stahl, Winkelmann.
2. In Berlin: Buchner, Nicolai, Plate, H. Virchow, Waldeyer.
3. In Freiburg: Aschoff, de la Camp, Diepgen, Kraske, Krönig, Oberst, Pankow, Reerink, Ritschl, Samuely †, Straub.
4. In Halle: Anton, Beneke, Bernstein, v. Bramann †, Denker Dorn, Eberth, Eisler, Fraenken, Gebhardt, Grenacher, Grouven, Grund, Harnack, Heynemann, v. Hippel, v. Hoesslin, Igersheimer, Kathe, Lesser, Mohr, Oppel, Pfeiffer, Roux, Schmidt, A. Schulz, H. Schulze, Stieda, Stoeltzner, Taschenberg, Veit, Vorländer.